

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olanzapine Lekam, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Olanzapine Lekam, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Olanzapine Lekam, 15 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Olanzapine Lekam, 20 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera 5 mg olanzapiny.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera 1,5 mg aspartamu.

Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg olanzapiny.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera 3 mg aspartamu.

Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera 15 mg olanzapiny.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera 4,5 mg aspartamu.

Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera 20 mg olanzapiny.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera 6 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej.

Tabletki barwy jasnożółtej lub żółtej, nieznacznie nakrapiane, okrągłe z wytłoczonym napisem „OV1” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Tabletki barwy jasnożółtej lub żółtej, nieznacznie nakrapiane, okrągłe z wytłoczonym napisem „OV2” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Tabletki barwy jasnożółtej lub żółtej, nieznacznie nakrapiane, okrągłe z wytłoczonym napisem „OV3” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Tabletki barwy jasnożółtej lub żółtej, nieznacznie nakrapiane, okrągłe z wytłoczonym napisem „OV4” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii.

Olanzapina jest skuteczna w długotrwałym leczeniu podtrzymującym poprawę kliniczną u pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie w początkowej fazie terapii.

Olanzapina jest wskazana w leczeniu epizodów manii o nasileniu średnim do ciężkiego.

U pacjentów, u których w terapii epizodu manii uzyskano odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina wskazana jest w celu zapobiegania nawrotom zaburzeń dwubiegunowych (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Schizofrenia: zalecana dawka początkowa olanzapiny wynosi 10 mg/dobę.

Epizod manii: dawka początkowa wynosi 15 mg na dobę, podawane jako dawka pojedyncza w monoterapii lub 10 mg na dobę w terapii skojarzonej (patrz punkt 5.1).

Zapobieganie nawrotom zaburzeń dwubiegunowych: zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg/dobę. U pacjentów otrzymujących olanzapinę w leczeniu epizodu manii, aby zapobiec nawrotom, należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, należy kontynuować leczenie olanzapiną (w razie potrzeby optymalizując jej dawkę) i w przypadku wskazań klinicznych, zastosować dodatkowe leczenie objawów związanych z zaburzeniami nastroju.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii i w celu zapobiegania nawrotom zaburzeń dwubiegunowych, dawkę dobową można następnie dostosować w zależności od stanu klinicznego pacjenta w zakresie 5 do 20 mg/dobę. Zwiększenie dawki ponad zalecaną dawkę początkową jest zalecane tylko po odpowiedniej ponownej ocenie stanu klinicznego i powinno być dokonywane nie częściej niż co 24 godziny.

Olanzapina może być podawana niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. W przypadku planowanego zakończenia leczenia olanzapiną należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej produktu leczniczego Olanzapine Lekam należy umieścić w jamie ustnej, gdzie szybko ulegnie rozpuszczeniu w ślinie, co ułatwi jej połknięcie. Usunięcie z jamy ustnej tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej w stanie nienaruszonym jest trudne. Ponieważ tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej jest krucha, należy ją zażyć natychmiast po otwarciu blistra. Można ją również rozpuścić w pełnej szklance wody lub w innym odpowiednim napoju (sok pomarańczowy, sok jabłkowy, mleko lub kawa) tuż przed podaniem.

Olanzapina w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna z olanzapiną w postaci tabletek powlekanych, przy czym szybkość i stopień wchłaniania są podobne. Częstość stosowania jest taka sama jak w przypadku olanzapiny w postaci tabletek powlekanych. Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej może być stosowana zamiennie z olanzapiną w postaci tabletek powlekanych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Mniejsza dawka początkowa (5 mg/dobę) nie jest rutynowo zalecana, jednak powinna być rozważana u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, o ile przemawiają za tym czynniki kliniczne (patrz również punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek i (lub) wątroby

U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadkach umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B w skali Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg i być ostrożnie zwiększana.

Osoby palące

Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów niepalących nie wymagają rutynowej korekty w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów palących. Palenie tytoniu może indukować metabolizm olanzapiny. Zalecane jest monitorowanie stanu klinicznego i w razie potrzeby rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.5).

W przypadku istnienia więcej niż jednego czynnika, który mógłby spowodować spowolnienie metabolizmu (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu) należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli wskazane, powinno być przeprowadzane z zachowaniem ostrożności.

W przypadku konieczności zwiększenia dawki o 2,5 mg należy zastosować produkty lecznicze dostępne w tej dawce.

(Patrz również punkt 4.5 oraz punkt 5.2.)

Dzieci i młodzież

Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, olanzapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W krótkotrwałych badaniach przeprowadzonych u młodocianych pacjentów odnotowano większy przyrost masy ciała, większe zmiany stężenia lipidów i prolaktyny niż w badaniach przeprowadzonych u pacjentów dorosłych (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1).

Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W trakcie leczenia przeciwpsychotycznego, poprawa stanu klinicznego pacjenta może nastąpić po wielu dniach lub kilku tygodniach. W tym czasie należy dokładnie monitorować stan pacjentów.

Psychoza i (lub) zaburzenia zachowania spowodowane otępieniem

Nie zaleca się stosowania olanzapiny w leczeniu pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem ze względu na zwiększenie śmiertelności oraz ryzyka występowania zdarzeń naczyniowo-mózgowych. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (czas trwania 6-12 tygodni) obejmujących pacjentów w podeszłym wieku (średnia wieku 78 lat), z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, odnotowano dwukrotny wzrost częstości zgonów u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do grupy pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 3,5% do 1,5%). Zwiększona śmiertelność nie była spowodowana dawkowaniem olanzapiny (średnia dobową dawką 4,4 mg) ani czasem leczenia. Czynniki ryzyka predysponujące tę populację pacjentów zwiększające śmiertelność obejmowały wiek >65 lat, utrudnienie połykania, uspokojenie polekowe, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji) lub jednoczesne stosowanie benzodiazepin. Jednak niezależnie od występowania tych czynników ryzyka częstość śmiertelności była wyższa u pacjentów leczonych olanzapiną niż w grupie pacjentów leczonych placebo.

W tych samych badaniach klinicznych odnotowano zdarzenia naczyniowo-mózgowe (np. udar, przejściowy atak niedokrwienny) włącznie z przypadkami śmiertelnymi. Odnotowano trzykrotny wzrost częstości występowania zdarzeń naczyniowo-mózgowych u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 1,3% do 0,4%). U wszystkich pacjentów leczonych olanzapiną i placebo, u których wystąpiły zdarzenia naczyniowo-mózgowe stwierdzono uprzednio występujące czynniki zwiększające ryzyko. Wiek >75 lat i otępienie naczyniowe lub

mieszane były uznane za czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia zdarzeń naczyniowo-mózgowych w grupie pacjentów leczonych olanzapiną. Nie ustalono skuteczności olanzapiny w czasie prowadzenia tych badań.

Choroba Parkinsona

Nie zaleca się stosowania olanzapiny w leczeniu psychozy wywołanej przyjmowaniem agonistów dopaminy u pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniach klinicznych bardzo często zgłaszano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy, występujące z większą częstością niż w przypadku stosowania placebo (patrz punkt 4.8), a olanzapina nie była bardziej skuteczna niż placebo w leczeniu objawów psychotycznych. W badaniach wymagane było, aby w początkowej fazie stan pacjentów był stabilny, kiedy przyjmowali oni najmniejszą skuteczną dawkę leków przeciw parkinsonizmowi (agonistów dopaminy), oraz aby przez cały czas badania przyjmowali oni te same produkty lecznicze przeciw parkinsonizmowi w stałych dawkach. Podawanie olanzapiny rozpoczęto od dawki 2,5 mg/dobę i następnie zwiększano do maksymalnie 15 mg/dobę, w zależności od decyzji badacza.

Złośliwy Zespół Neuroleptyczny (ZZN)

ZZN jest stanem potencjalnego zagrożenia życia związanym z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych. Podczas stosowania olanzapiny również zgłaszano rzadkie przypadki ZZN. Klinicznymi objawami ZZN są: bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (niemiarowe tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Ponadto, może wystąpić zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie bez innych klinicznych objawów ZZN, należy odstawić wszystkie leki przeciwpsychotyczne, w tym olanzapinę.

Hiperglikemia i cukrzyca

Niezbyt często zgłaszano występowanie hiperglikemii i (lub) rozwój lub nasilenie cukrzycy z występującą sporadycznie kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano uprzednie zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego zgodne z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych np. kontrolowanie stężenia glukozy we krwi na początku terapii, po 12 tygodniach leczenia, a następnie co roku. Pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek leki przeciwpsychotyczne, w tym Olanzapinę Lekam, należy obserwować w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierne łaknienie lub osłabienie) a pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy należy regularnie obserwować w kierunku pogorszenia kontroli glukozy. Należy regularnie monitorować masę ciała np. na początku terapii, po 4, po 8 i po 12 tygodniach, a następnie co kwartał.

Zmiany stężenia lipidów

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano niepożądane zmiany w stężeniu lipidów (patrz punkt 4.8). Zmiany w stężeniu lipidów należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w szczególności u pacjentów z dyslipidemią oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju zaburzeń lipidowych. U pacjentów leczonych jakimikolwiek lekami przeciwpsychotycznymi, w tym Olanzapiną Lekam, należy regularnie monitorować lipidy, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych np. na początku terapii, po 12 tygodniach leczenia, a następnie co 5 lat.

Działanie przeciwcholinergiczne

Choć wykazano aktywność przeciwcholinergiczną olanzapiny *in vitro*, doświadczenia z badań klinicznych ujawniły małą częstość występowania objawów z nią związanych. Jednakże, ponieważ

doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem olanzapiny u pacjentów ze współistniejącymi chorobami jest ograniczone, należy zachować ostrożność przepisując lek pacjentom z przerostem gruczołu krokowego lub niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.

Czynność wątroby

Zwykle obserwowano przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwłaszcza w początkowym etapie leczenia. Należy zachować ostrożność i wykonać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i (lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi zaburzeniami czynności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzonymi schorzeniami związanymi z ograniczoną czynnościową rezerwą wątrobową oraz u pacjentów stosujących leki o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. W razie stwierdzenia zapalenia wątroby (w tym wątrobowo-komórkowe, cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać uszkodzenia wątroby), należy przerwać leczenie olanzapiną.

Neutropenia

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których stwierdza się z jakiegokolwiek przyczyny małą liczbę leukocytów i (lub) granulocytów obojętnochłonnych, u pacjentów przyjmujących leki mogące wywoływać neutropenię, u pacjentów z zahamowaniem czynności i (lub) toksycznym uszkodzeniem szpiku wywołanym przez leki w wywiadzie, u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku spowodowanym przez chorobę współistniejącą, radioterapię bądź chemioterapię i u pacjentów z hipereozynofilią lub chorobą mieloproliferacyjną. U pacjentów leczonych jednocześnie olanzapiną i walproinianem często zgłaszano neutropenię (patrz punkt 4.8).

Przerwanie leczenia

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: poty, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

Odstęp QT

W badaniach klinicznych, wydłużenie odstępu QT o znaczeniu klinicznym (skorygowane wg wzoru Fridericia [QTcF] ≥ 500 milisekund [msec] w każdym momencie po rozpoczęciu badania, dla pacjentów z odstępem QTcF < 500 msec przed rozpoczęciem badania) u osób leczonych olanzapiną występowało niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), przy czym nie stwierdzono istotnych różnic częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze strony serca w porównaniu z placebo. Jednakże należy zachować ostrożność przepisując olanzapinę w skojarzeniu z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią.

Choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas leczenia olanzapiną, niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) zgłaszano przejściowe występowanie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy wystąpieniem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej a leczeniem olanzapiną nie został ustalony. Jednakże, ponieważ u pacjentów ze schizofrenią często występują czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, takie jak np. unieruchomienie pacjentów, należy rozpoznać je i podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

Ogólna czynność OUN

Ze względu na to, że olanzapina działa przede wszystkim na OUN, należy zachować ostrożność stosując ją w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu ośrodkowym oraz z alkoholem. Ponieważ

wykazano *in vitro* antagonizm olanzapiny z dopaminą, możliwe jest działanie antagonistyczne wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy.

Napady drgawek

Należy zachować ostrożność stosując olanzapinę u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub u pacjentów poddanych czynnikom mogącym obniżyć próg drgawkowy. Niezbyt często zgłaszano napady drgawek u pacjentów leczonych olanzapiną. W większości tych przypadków zgłaszano w wywiadzie napady drgawek lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia.

Późne dyskinezy

W badaniach porównawczych trwających rok lub krócej dyskinezy związane z leczeniem występowały ze statystycznie istotnie mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Jednak ryzyko wystąpienia późnych dyskinez rośnie wraz z czasem trwania leczenia i dlatego też, jeżeli u pacjenta przyjmującego olanzapinę wystąpią objawy podmiotowe lub przedmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku. Po odstawieniu leku objawy te mogą przejściowo ulec zaostrzeniu lub dopiero wystąpić.

Niedociśnienie ortostatyczne

W trakcie badań klinicznych dotyczących stosowania olanzapiny u pacjentów w wieku podeszłym obserwowano niezbyt częste przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Zaleca się okresowe pomiary ciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Nagła śmierć sercowa

Po wprowadzeniu olanzapiny do lecznictwa, u pacjentów leczonych olanzapiną odnotowano przypadki wystąpienia nagłej śmierci sercowej. W retrospektywnym obserwacyjnym badaniu kohortowym, ryzyko domniemanej nagłej śmierci sercowej u pacjentów leczonych olanzapiną było około dwukrotnie wyższe w porównaniu do pacjentów, którzy nie stosowali leków przeciwpsychotycznych. W badaniu ryzyko w trakcie stosowania olanzapiny było porównywalne do ryzyka występującego w trakcie stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych, które zostały ujęte w analizie zbiorczej.

Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży. Badania przeprowadzone z udziałem pacjentów w wieku 13-17 lat wykazały różne reakcje niepożądane, w tym wzrost masy ciała, zmiany parametrów metabolicznych oraz wzrost stężenia prolaktyny (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Fenyloalanina

Produkt leczniczy Olanzapine Lekam w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów chorych na fenyloketonurię.

Mannitol

Pacjenci, którzy nie mogą przyjmować mannitolu powinni wiedzieć, że produkt leczniczy Olanzapine Lekam w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej zawiera mannitol.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę: olanzapina jest metabolizowana przez CYP1A2, dlatego substancje, które wybiórczo indukują lub hamują ten izoenzym, mogą mieć wpływ na farmakokinetykę olanzapiny.

Indukcja CYP1A2: metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia olanzapiny. Obserwowano jedynie nieznaczne do średniego zwiększenie klirensu olanzapiny. Znaczenie kliniczne tego faktu jest prawdopodobnie ograniczone, jednak zalecane jest monitorowanie stanu klinicznego i w razie potrzeby rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny (patrz punkt 4.2).

Hamowanie CYP1A2: stwierdzono istotne hamowanie metabolizmu olanzapiny przez fluwoksaminę będącą specyficznym inhibitorem CYP1A2. C_{max} olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54% u niepalących kobiet i o 77% u palących mężczyzn. AUC olanzapiny zwiększało się średnio o odpowiednio 52% i o 108%. U pacjentów stosujących jednocześnie fluwoksaminę lub inne inhibitory CYP1A2 takie jak np. cyprofloksacyna, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej olanzapiny. W przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem CYP1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny.

Zmniejszenie dostępności biologicznej: węgiel aktywny zmniejsza dostępność biologiczną podanej doustnie olanzapiny o 50 do 60% i powinien być podawany co najmniej 2 godziny przed olanzapiną lub 2 godziny po niej.

Nie stwierdzono, aby fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zobojętniających sok żołądkowy (glin, magnez) czy cymetydyna w istotny sposób wpływały na farmakokinetykę olanzapiny.

Potencjalny wpływ olanzapiny na inne produkty lecznicze: olanzapina może wywierać antagonistyczne działanie wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy.

Olanzapina nie hamuje *in vitro* głównych izoenzymów CYP450 (np. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Dlatego też nie należy się spodziewać żadnych szczególnych interakcji, co potwierdzono w badaniach *in vivo*, w których nie stwierdzono hamowania metabolizmu następujących substancji czynnych: trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (głównie szlak metaboliczny CYP2D6), warfaryny (CYP2C9), teofiliny (CYP1A2) lub diazepam (CYP3A4 i 2C19).

Nie stwierdzono interakcji olanzapiny podawanej równocześnie z litem czy biperydenem.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych walproinianu w osoczu nie wskazywało na konieczność dostosowania jego dawki po rozpoczęciu jednoczesnego podawania olanzapiny.

Ogólna aktywność OUN

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy spożywają alkohol lub przyjmują produkty lecznicze mogące działać hamująco na ośrodkowy układ nerwowy.

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie olanzapiny z produktami leczniczymi stosowanymi przeciw parkinsonizmowi u pacjentów z chorobą Parkinsona oraz otępieniem (patrz punkt 4.4).

Odstęp QTc

Należy zachować ostrożność, jeżeli olanzapina jest podawana jednocześnie z produktami leczniczymi wydłużającymi odstępowanie QTc (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Należy poinstruować pacjentkę, aby powiadomiła lekarza o zajściu w ciążę lub planowanej ciąży w czasie leczenia

olanzapiną. Jednak ze względu na ograniczone doświadczenie u ludzi, olanzapina powinna być stosowana w ciąży jedynie wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Noworodki, których matki stosowały leki przeciwpsychotyczne (w tym olanzapinę) w trzecim trymestrze ciąży są narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak objawy pozapiramidowe i objawy z odstawienia. Objawy te mogą mieć różną ciężkość i czas trwania. Zgłaszano przypadki pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, zaburzeń oddechowych, trudności w karmieniu. W konsekwencji noworodki, których matki stosowały leki przeciwpsychotyczne w trzecim trymestrze ciąży, powinny być bacznie obserwowane.

Karmienie piersią

W badaniu z udziałem zdrowych kobiet karmiących piersią wykazano, że olanzapina była wydzielana z mlekiem kobiecym. U niemowląt średnia ekspozycja (mg/kg mc.) w stanie stacjonarnym stanowiła 1,8% dawki przyjętej przez matkę (mg/kg mc.). Pacjentkom powinno się odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania olanzapiny.

Płodność

Wpływ na płodność nie jest znany (dane przedkliniczne, patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Ponieważ olanzapina może wywołać ospałość i zawroty głowy, pacjentów należy ostrzec, aby zachowali ostrożność podczas obsługi maszyn, w tym pojazdów mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dorośli

Najczęściej występujące (obserwowane u $\geq 1\%$ pacjentów) działania niepożądane związane ze stosowaniem olanzapiny w badaniach klinicznych, to senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, glukozy i triglicerydów (patrz punkt 4.4), cukromocz, wzmożone łaknienie, zawroty głowy, akatyzyja, parkinsonizm, leukopenia, neutropenia (patrz punkt 4.4), dyskinezy, niedociśnienie ortostatyczne, działanie przeciwcholinergiczne, przemijające bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.4), wysypka, astenia, zmęczenie, gorączka, ból stawów, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, duża aktywność gamma glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu moczowego, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej oraz obrzęki.

Tabelaryczne zestawienie objawów niepożądanych

Poniższa tabela została opracowana na podstawie spontanicznych zgłoszeń oraz obserwacji z badaniach klinicznych i przedstawia działania niepożądane oraz wyniki badań laboratoryjnych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Nieznana |
|-------------------------------------------|---------------|-----------------------|---------------|-----------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | | |

| | | | | |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| | Eozynofilia Leukopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰ | | Trombocytopenia ¹¹ | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | |
| | | Nadwrażliwość ¹¹ | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | | | |
| Zwiększenie masy ciała ¹ | Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ Zwiększenie stężenia triglicerydów ^{2,5} Cukromocz Wzmoczone łaknienie | Wystąpienie cukrzycy lub nasilenie jej objawów sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4) ¹¹ . | Hipotermia ¹² | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | | |
| Senność | Zawroty głowy Akatyzyja ⁶ Parkinsonizm ⁶ Dyskineza ⁶ | Napady drgawek, przy czym w większości takich przypadków zgłaszano w wywiadzie drgawki lub czynniki ryzyka ich wystąpienia ¹¹ . Dystonia (w tym rotacyjne ruchy gałek ocznych) ¹¹ Późna dyskineza ¹¹ Amnezja ⁹ Dyzartria Jąkanie ¹¹ Zespół niespokojnych nóg | Złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4) ¹² Objawy odstawienia ^{7,12} | |
| Zaburzenia serca | | | | |
| | | Bradykardia Wydłużenie | Częstoskurcz komorowy/migotanie komór, nagły zgon (patrz | |

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| | | odcinka QTc (patrz punkt 4.4) | punkt 4.4) ¹¹ | |
| Zaburzenia naczyniowe | | | | |
| Niedociśnienie ortostatyczne ¹⁰ | | Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich) (patrz punkt 4.4.) | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | | |
| | | Krwawienie z nosa ⁹ | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | | |
| | Łagodne, przemijające działanie przeciwocholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej | Wzdęcia ⁹ Nadmierne wydzielanie śliny | Zapalenie trzustki ¹¹ | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | |
| | Przejsściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia (patrz punkt 4.4) | | Zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe, cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać uszkodzenia wątroby) ¹¹ | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | | |
| | Wysypka | Reakcja nadwrażliwości na światło Łysienie | | Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. DRESS) |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | | |
| | Ból stawów ⁹ | | Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych ¹¹ | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | | |
| | | Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu Uczucie parcia na pęcherz ¹¹ | | |

| | | | | |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------|
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy | | | | |
| | | | | Zespół odstawienia u noworodków (patrz punkt 4.6) |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | | | |
| | Zaburzenia erekcji u mężczyzn Zmniejszone libido u mężczyzn i kobiet | Brak miesiączki Powiększenie piersi, Wydzielanie mleka u kobiet poza okresem karmienia Ginekomastia lub powiększenie piersi u mężczyzn | Priapizm ¹² | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | | |
| | Astenia Zmęczenie Obrzęk Gorączka ¹⁰ | | | |
| Badania laboratoryjne | | | | |
| Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸ | Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej ¹⁰ Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej ¹¹ Duża aktywność gamma glutamylotransferazy ¹⁰ Duże stężenie kwasu moczowego ¹⁰ | Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny | | |

¹ Obserwowano istotne klinicznie zwiększenie masy ciała we wszystkich wyjściowych kategoriach Indeksu Masy Ciała (ang. BMI, *Body Mass Index*).

Przy krótkotrwałym leczeniu (mediana czasu trwania leczenia 47 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych $\geq 7\%$ występowało bardzo często (22,2%); $\geq 15\%$ występowało często (4,2%) a $\geq 25\%$ niezbyt często (0,8%). Przy długotrwałym leczeniu (mediana czasu trwania leczenia 48 tygodni) zwiększenie masy ciała $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 25\%$ w stosunku do wartości wyjściowych występowało bardzo często (odpowiednio 64,4%, 31,7% i 12,3%).

² Średni wzrost stężenia lipidów na czczo (cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów) był większy u pacjentów, u których nie występowały zaburzenia przemiany lipidów przed rozpoczęciem leczenia.

³ Obserwowane przy zwiększeniu początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych (<5,17 mmol/l) do dużych wartości (≥6,2 mmol/l). Zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego na czczo z wartości granicznych (≥5,17 - <6,2 mmol/l) do dużych wartości (≥6,2 mmol/l) występowały bardzo często.

⁴ Obserwowano zwiększenie z wyjściowych prawidłowych wartości mierzonych na czczo (<5,56 mmol/l) do dużych wartości (≥7 mmol/l). Zmiany początkowego stężenia glukozy na czczo z wartości granicznych (≥5,56 - <7 mmol/l) do dużych wartości (≥7 mmol/l) występowały bardzo często.

⁵ Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych (<1,69 mmol/l) do dużych wartości (≥2,26 mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych (≥1,69 - <2,26 mmol/l) do dużych wartości (≥2,26 mmol/l) występowały bardzo często.

⁶ W badaniach klinicznych częstość występowania parkinsonizmu i dystonii u pacjentów leczonych olanzapiną liczbowo była większa, jednak nie była statystycznie istotna w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. U pacjentów leczonych olanzapiną rzadziej stwierdzano parkinsonizm, akatyję i dystonię niż u pacjentów leczonych stopniowo zwiększającymi dawkami haloperydolu. Z powodu braku dokładnych informacji dotyczących wcześniejszego występowania u tych pacjentów ostrych i późnych ruchowych zaburzeń pozapiramidowych, obecnie nie można jednoznacznie stwierdzić, że olanzapina wywołuje mniej późnych dyskinez i (lub) innych późnych zaburzeń pozapiramidowych.

⁷ W przypadku nagłego odstawienia olanzapiny donoszono o wystąpieniu takich ostrych objawów, jak pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności i wymioty.

⁸ W badaniach klinicznych trwających do 12 tygodni stężenie prolaktyny w osoczu przekraczało górną granicę normy u około 30% pacjentów leczonych olanzapiną, z prawidłową wartością początkową prolaktyny. U większości tych pacjentów wzrost stężenia był na ogół łagodny i pozostawał na poziomie poniżej dwukrotności górnej granicy normy.

⁹ Działanie niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny (Olanzapine Integrated Database).

¹⁰ Oszacowana na podstawie wartości mierzonych w badaniach klinicznych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny.

¹¹ Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu (częstość występowania została określona na podstawie danych zebranych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny).

¹² Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu (częstość występowania została oszacowana dla górnej granicy przedziału ufności 95% na podstawie danych zebranych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny).

Długotrwałe leczenie (co najmniej 48 tygodni)

Z biegiem czasu zwiększał się odsetek pacjentów, u których wystąpiły niepożądane zmiany o znaczeniu klinicznym w zakresie wzrostu masy ciała, glukozy, cholesterolu całkowitego/LDL/HDL lub triglicerydów. U pacjentów dorosłych, którzy zakończyli leczenie w ciągu 9-12 miesięcy, szybkość wzrostu średniego stężenia glukozy we krwi zmniejszała się w przybliżeniu po 6 miesiącach.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji pacjentów

Podczas badań klinicznych obejmujących pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia, leczeniu olanzapiną towarzyszyła zwiększona częstość zgonów oraz występowanie niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w porównaniu do placebo (patrz również punkt 4.4). Bardzo częstymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w tej grupie pacjentów były nieprawidłowy chód i upadki. Często obserwowano zapalenie płuc, podwyższoną temperaturę ciała, letarg, rumień, halucynacje wzrokowe i nietrzymanie moczu.

W trakcie badań klinicznych u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których wystąpiła psychoza polekowa (agoniści dopaminy), bardzo często stwierdzano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy występujące częściej w porównaniu z placebo.

W jednym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii w przebiegu choroby dwubiegunowej, skojarzone stosowanie walproinianu z olanzapiną wywołało neutropenię u 4,1% osób; duże stężenie walproinianu w osoczu mogło być czynnikiem wpływającym na jej wystąpienie. W trakcie stosowania olanzapiny z litem lub walproinianem zaobserwowano częstsze ($\geq 10\%$) występowanie drżenia, suchości błony śluzowej jamy ustnej, wzmożonego łaknienia i zwiększenia masy ciała. Często stwierdzano również zaburzenia mowy. W trakcie leczenia olanzapiną w skojarzeniu z litem lub diawalproeksem podczas ostrej fazy leczenia (do 6 tygodni), u 17,4% pacjentów zaobserwowano zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$ w stosunku do początkowej masy ciała. Długotrwałe (do 12 miesięcy) stosowanie olanzapiny w celu zapobiegania nawrotom u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi było związane ze zwiększeniem masy ciała o $\geq 7\%$ w stosunku do początkowej masy ciała u 39,9% pacjentów.

Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Choć nie przeprowadzono badań mających na celu porównanie młodzieży i pacjentów dorosłych, dane pochodzące z badań przeprowadzonych z udziałem młodzieży porównano do danych uzyskanych z badań z udziałem dorosłych pacjentów.

Poniższa tabela przedstawia podsumowanie reakcji niepożądanych występujących z większą częstością u dorastających pacjentów (w wieku 13-17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub reakcji niepożądanych, które stwierdzono jedynie w trakcie krótkotrwałych badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem młodzieży. Przyrost masy ciała o znaczeniu klinicznym ($\geq 7\%$) występuje częściej u populacji młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych przy zastosowaniu porównywalnych dawek. Wielkość przyrostu masy ciała oraz odsetek nastolatków, u których wystąpił przyrost masy ciała o znaczeniu klinicznym były większe w przypadku długotrwałego leczenia (co najmniej 24 tygodnie) niż w przypadku krótkotrwałego leczenia.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania |
| <i>Bardzo często:</i> zwiększenie masy ciała ¹³ , zwiększenie stężenia triglicerydów ¹⁴ , wzmożone łaknienie. |
| <i>Często:</i> zwiększenie stężenia cholesterolu ¹⁵ . |
| Zaburzenia układu nerwowego |
| <i>Bardzo często:</i> uspokojenie polekowe (w tym: nadmierna potrzeba normalnego snu, letarg, senność). |
| Zaburzenia żołądka i jelit |

Często: suchość błon śluzowych jamy ustnej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT; patrz punkt 4.4).

Badania laboratoryjne

Bardzo często: zmniejszenie stężenia bilirubiny całkowitej, wzrost gamma-glutamylotransferazy (GGT), zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu¹⁶.

¹³ Po krótkotrwałym leczeniu (mediana czasu trwania leczenia 22 dni) zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$ w stosunku do wartości wyjściowych (kg) było bardzo częste (40,6%), wzrost o $\geq 15\%$ w stosunku do wartości wyjściowych był częsty (7,1%), i wzrost o $\geq 25\%$ był częsty (2,5%). Przy długotrwałym leczeniu (co najmniej 24 tygodnie), u 89,4% wystąpił wzrost masy ciała o $\geq 7\%$, u 55,3% o $\geq 15\%$ a u 29,1% o $\geq 25\%$ w porównaniu do wartości wyjściowych.

¹⁴ Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($< 1,016$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 1,467$ mmol/l) oraz zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Zmiany obserwowane przy zwiększeniu początkowego stężenia cholesterolu całkowitego mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($< 4,39$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 5,17$ mmol/l) były częste. Zmiany stężenia cholesterolu całkowitego na czczo z początkowych wartości granicznych ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 5,17$ mmol/l) występowały bardzo często.

¹⁶ O zwiększeniu stężenia prolaktyny w osoczu donoszono u 47,4% nastoletnich pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49-21-301

fax: + 48 22 49-21-309

e-mail: smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Do bardzo częstych objawów przedawkowania ($> 10\%$ przypadków) należą częstoskurcz, pobudzenie/agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe i obniżony poziom świadomości, od uspokojenia polekowego do śpiączki włącznie.

Innymi znaczącymi klinicznie następstwami przedawkowania są delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobieństwo wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego, depresja oddechowa,

zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, zaburzenia rytmu serca (< 2% przypadków przedawkowania) oraz zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmierci już po przyjęciu jednorazowych dawek nie większych niż 450 mg, ale też powrotu do zdrowia po przyjęciu jednorazowej doustnej dawki olanzapiny wynoszącej około 2 g.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Wskazane może być wdrożenie standardowego postępowania w przedawkowaniu (tzn. płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50 do 60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych powinno być wdrożone zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta i powinno uwzględniać leczenie niedociśnienia oraz zapaści krążeniowej oraz podtrzymywanie czynności oddechowych. Nie należy stosować epinefryny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywność beta-agonistyczną, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska oraz monitorowanie powinny trwać do całkowitego powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepyny
Kod ATC: N05A H03.

Działanie farmakodynamiczne

Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, przeciwmaniakalnym oraz stabilizującym nastrój, posiadającym szeroki profil farmakologiczny w stosunku do licznych układów receptorowych.

W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo (K_i ; <100 nM) do następujących receptorów: serotoninowych 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dopaminowych D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinergicznym receptorów muskarynowych M₁-M₅; α_1 adrenergicznych i histaminowych receptorów H₁. Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznym zgodny z profilem wiązania do receptorów. W badaniach *in vitro* olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT₂ niż dopaminowych D₂ oraz większą aktywność do receptorów 5HT₂ niż D₂ w modelu *in vivo*. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznym układu mezo limbicznego (A10), mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowiu (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katalepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. W odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „anksjolitycznym”.

W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu z pojedynczą dawką doustną (10 mg) z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) olanzapina powodowała większe wysycenie receptorów 5HT_{2A} niż receptorów dopaminergicznym D₂. Ponadto, badania z zastosowaniem tomografii emisyjnej pojedynczymi fotonami (SPECT), przeprowadzonym u pacjentów chorych na schizofrenię, wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowiu receptorów D₂ u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie innymi lekami przeciwpsychotycznymi lub rysperydonem, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie klozapiną.

Skuteczność kliniczna

Dwa na dwa badania kliniczne kontrolowane placebo oraz dwa spośród trzech badań porównawczych, z udziałem ponad 2900 chorych na schizofrenię, u których występowały objawy pozytywne i negatywne, wykazały, że leczenie olanzapiną wiązało się ze statystycznie istotnie większą poprawą, zarówno w zakresie objawów negatywnych, jak i pozytywnych.

W międzynarodowym badaniu porównawczym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 1 481 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń pokrewnych, z towarzyszącymi objawami depresyjnymi o różnym nasileniu (średnie wartości początkowe wynoszące 16,6 w Skali Depresji Montgomery-Asberg), drugorzędna analiza prospektywna zmiany poziomu nastroju w momencie rozpoczęcia badania w stosunku do nastroju w punkcie końcowym wykazała statystycznie znaczącą jego poprawę ($P = 0,001$) na korzyść olanzapiny (-6,0) w porównaniu z haloperydolem (-3,1).

U pacjentów z rozpoznaniem manii lub epizodu mieszanego w zaburzeniach dwubiegunowych, po trzech tygodniach leczenia olanzapina wykazywała większą skuteczność w porównaniu z placebo i walproinianem semisodu (diwalproeks) w zmniejszeniu objawów manii. Olanzapina wykazywała porównywalną z haloperydolem skuteczność, której miarą był odsetek pacjentów z remisją objawów manii i depresji po 6 i 12 tygodniach leczenia. W badaniu pacjentów leczonych jednocześnie litem lub walproinianem przez co najmniej 2 tygodnie, po dodaniu olanzapiny w dawce 10 mg (w skojarzeniu z litem lub walproinianem) uzyskiwano większą redukcję objawów manii niż w przypadku monoterapii litem lub walproinianem po 6 tygodniach.

W 12-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii, u których osiągnięto remisję po olanzapinie, i których następnie losowo przydzielono do grup otrzymujących olanzapinę lub placebo, wykazano statystycznie istotną przewagę olanzapiny nad placebo w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót choroby dwubiegunowej. Wykazano ponadto statystycznie istotną przewagę olanzapiny nad placebo w zapobieganiu nawrotom manii lub depresji.

W drugim 12-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii, u których osiągnięto remisję po terapii skojarzonej olanzapiną i litem, i których następnie losowo przydzielono do grupy leczonej olanzapiną lub litem w monoterapii, nie wykazano statystycznie istotnej niższości olanzapiny w porównaniu z litem w głównym punkcie końcowym badania, jakim był nawrót zaburzeń dwubiegunowych (olanzapina 30,0%, lit 38,3%; $P = 0,055$).

W 18-miesięcznym badaniu u pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii lub epizodu mieszanego, u których osiągnięto stabilizację po leczeniu skojarzonym olanzapiną i lekiem stabilizującym nastrój (lit lub walproinian), nie stwierdzono statystycznie istotnej przewagi długotrwałego stosowania olanzapiny z litem albo walproinianem nad stosowaniem litu lub walproinianu w monoterapii, biorąc pod uwagę opóźnienie nawrotów zaburzeń dwubiegunowych, zdefiniowanych zgodnie z kryteriami objawowymi (diagnostycznymi).

Dzieci i młodzież

Dane z kontrolowanych badań dotyczących skuteczności u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) są ograniczone do wyników krótkotrwałych badań dotyczących leczenia schizofrenii (6 tygodni) oraz manii związanej z zaburzeniem dwubiegunowym typu I (3 tygodnie), z udziałem mniej niż 200 nastolatków. Stosowano zmienną dawkę olanzapiny rozpoczynającą się od 2,5 mg i dochodzącą do 20 mg/dobę. W takcie leczenia olanzapiną młodzież osiągnęła znacząco większą masę ciała w porównaniu z pacjentami dorosłymi. Wielkość zmian w stężeniu cholesterolu całkowitego na czczo, cholesterolu LDL, triglicerydów oraz prolaktyny (patrz punkty 4.4 i 4.8) była większa u młodzieży niż u pacjentów dorosłych. Nie ma danych z kontrolowanych badań dotyczących utrzymywania się tego wpływu lub bezpieczeństwa długotrwałego stosowania (patrz punkty 4.4 i 4.8). Informacje dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania są ograniczone głównie do danych z otwartych, niekontrolowanych badań klinicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Olanzapina w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna z olanzapiną w postaci tabletek powlekanych, przy czym szybkość i stopień wchłaniania są podobne. Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej może być stosowana zamiennie z olanzapiną w postaci tabletek powlekanych.

Wchłanianie

Olanzapina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym, osiągając stężenia maksymalne w osoczu w ciągu 5 do 8 godzin. Obecność pokarmu nie wpływa na jej wchłanianie. Nie porównywano bezwzględnej dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym i dożylnym.

Dystrybucja

Stopień wiązania olanzapiny z białkami osocza wynosił około 93% dla zakresu stężeń od około 7 do około 1000 ng/ml. Olanzapina w osoczu wiąże się głównie z albuminami oraz α_1 -kwaśną glikoproteiną.

Metabolizm

Olanzapina jest metabolizowana w wątrobie w drodze sprzęgania i utleniania. Głównym występującym w krwiobiegach metabolitem olanzapiny jest 10-N-glukuronid, który nie przenika przez barierę krew-mózg. Cytochromy P450-CYP1A2 oraz P450-CYP2D6 biorą udział w tworzeniu metabolitów N-demetylowego i 2-hydroksymetylowego, które w badaniach na zwierzętach wykazały znamienne mniejszą aktywność *in vivo* niż olanzapina. Przeważająca aktywność farmakologiczna zależy od związku macierzystego – olanzapiny.

Eliminacja

Po podaniu doustnym, średni okres półtrwania olanzapiny w końcowej fazie eliminacji u zdrowych osób różnił się zależnie od wieku i płci.

U zdrowych osób w podeszłym wieku (65 lat i starszych) średni okres półtrwania olanzapiny w fazie eliminacji był przedłużony w porównaniu z młodszymi zdrowymi osobami (odpowiednio 51,8 i 33,8 godzin), natomiast klirens był zmniejszony (odpowiednio 17,5 i 18,2 l/h). Obserwowana u osób w podeszłym wieku zmienność parametrów farmakokinetycznych utrzymywała się w granicach obserwowanych u osób młodszych. U 44 pacjentów ze schizofrenią, w wieku >65 lat podawanie olanzapiny w dawkach od 5 do 20 mg/dobę nie było związane z żadnym szczególnym profilem zdarzeń niepożądanych.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji olanzapiny był nieco dłuższy u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 36,7 i 32,3 godziny), klirens natomiast był zmniejszony (odpowiednio 18,9 i 27,3 l/h). Profil bezpieczeństwa olanzapiny (5-20 mg) zarówno w grupie kobiet (n = 467), jak i mężczyzn (n = 869) był porównywalny.

Niewydolność nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi osobami, nie stwierdzono znamienych różnic w średnim okresie półtrwania w fazie eliminacji (odpowiednio 37,7 i 32,4 godziny) oraz w klirensie leku (odpowiednio 21,2 i 25,0 l/h). Badanie bilansu masy wykazało, że około 57% znakowanej radioaktywnie olanzapiny występowało w moczu, głównie w postaci metabolitów.

Niewydolność wątroby

W małym badaniu oceniającym wpływ zaburzeń czynności wątroby u 6 osób z klinicznie istotną marskością wątroby (stopień A (n = 5) i B (n = 1) wg klasyfikacji Child-Pugh) wykazano niewielki wpływ na farmakokinetykę olanzapiny po podaniu doustnym (pojedyncza dawka 2,5 – 7,5 mg). U osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano niewielkie zwiększenie klirensu ogólnoustrojowego i krótszy okres półtrwania w fazie eliminacji w porównaniu z osobami bez zaburzeń czynności wątroby (n = 3). W grupie osób z marskością wątroby było więcej osób palących (4/6; 67%) niż w grupie bez zaburzeń czynności wątroby (0/3; 0%).

Osoby palące

U osób niepalących w porównaniu z palącymi (mężczyźni i kobiety) średni okres półtrwania w fazie eliminacji leku był wydłużony (38,6 do 30,4 h), a klirens zmniejszony (18,6 do 27,7 l/h).

Klirens olanzapiny w osoczu jest mniejszy u osób w podeszłym wieku niż u osób młodszych, mniejszy u kobiet niż u mężczyzn oraz mniejszy u osób niepalących niż u palących. Jednakże zakres wpływu wieku, płci lub palenia tytoniu na klirens olanzapiny i na okres półtrwania jest mały w porównaniu z ogólną zmiennością osobniczą.

W badaniach z udziałem osób rasy kaukaskiej, Japończyków oraz Chińczyków, nie stwierdzono różnic w parametrach farmakokinetycznych pomiędzy tymi trzema populacjami.

Dzieci i młodzież

Młodzież (w wieku od 13 do 17 lat): farmakokinetyka olanzapiny u młodzieży i dorosłych jest podobna. W badaniach klinicznych, średnia ekspozycja na olanzapinę była około 27% większa u młodzieży. Różnice demograficzne pomiędzy młodzieżą i dorosłymi pacjentami uwzględniały mniejszą średnią masę ciała oraz mniej nastolatków palących papierosy. Czynniki te prawdopodobnie mogą wpływać na większą średnią ekspozycję obserwowaną u młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra (po podaniu pojedynczej dawki)

Objawy toksyczności u gryzoni po doustnym podaniu były typowe dla silnych związków neuroleptycznych: zmniejszenie aktywności, śpiączka, drżenia, drgawki kloniczne, ślinotok i zahamowanie przyrostu masy ciała. Średnia dawka śmiertelna wynosiła około 210 mg/kg mc. (u myszy) i 175 mg/kg mc. (u szczura). Psy tolerowały pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. bez przypadków śmiertelnych. Kliniczne objawy, które u nich występowały to uspokojenie polekowe, ataksja, drżenia, przyspieszenie czynności serca, utrudnione oddychanie, zwężenie źrenic i jadłowstręt. U małych pojedyncze dawki doustne do 100 mg/kg mc. powodowały prostrację, a większe dawki zaburzenia świadomości.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach trwających do 3 miesięcy u myszy oraz trwających do 1 roku u szczurów i psów, głównymi objawami były: zahamowanie OUN, objawy działania przeciwcholinergicznego i obwodowe zaburzenia hematologiczne. Tolerancja prowadziła do zahamowania czynności OUN. Wskaźniki wzrostu były zmniejszone po dużych dawkach. Odwracalne działania leku, związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny u szczurów, obejmowały zmniejszenie masy jajników i macicy oraz zmiany morfologiczne w nabłonku pochwy i gruczole sutkowym.

Toksyczność hematologiczna

Wpływ na obraz krwi, obserwowany u wszystkich badanych gatunków, obejmował zależne od dawki zmniejszenie ilości leukocytów w krwiobiegu u myszy i niespecyficzne zmniejszenie ilości leukocytów w krwiobiegu u szczurów; jednakże brak jest dowodów działania cytotoksycznego wobec szpiku kostnego. Stwierdzono odwracalną neutropenię, małopłytkowość lub niedokrwistość u kilku psów otrzymujących dawkę 8 lub 10 mg/kg mc./dobę (całkowita wartość narażenia [pole pod krzywą – AUC] na olanzapinę była w tym przypadku 12 do 15 razy większa niż u ludzi otrzymujących dawkę 12 mg). U psów z cytopenią nie stwierdzono działań niepożądanych dotyczących progenitorowych i proliferujących komórek szpiku kostnego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Olanzapina nie wywiera działania teratogennego. U szczurów uspokojenie polekowe przejawia się zaburzeniem zdolności samców do kojarzenia się. Cykle płciowe były zaburzone po dawce 1,1 mg/kg mc. (trzykrotność dawki maksymalnej u człowieka), a parametry dot. reprodukcji u szczurów po dawce 3 mg/kg mc. (dziewięciokrotność dawki maksymalnej u człowieka). U potomstwa szczurów otrzymujących olanzapinę, obserwowano opóźnienie w rozwoju płodu oraz przemijające zmniejszenie aktywności potomstwa.

Działanie mutagenne

Olanzapina nie wykazywała działania mutagennego ani klastogennego w pełnym zakresie testów standardowych, w tym w testach mutacji w komórkach bakterii i testach u ssaków *in vitro* i *in vivo*.

Działanie rakotwórcze

Na podstawie wyników badań na myszach i szczurach stwierdzono, że olanzapina nie wykazuje działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Krospowidon
Aspartam (E951)
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry oPA-Al-PVC/Aluminium formowane na zimno

Wielkość opakowań:

7, 10, 14, 28, 30, 35, 56 lub 70 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Lek-Am Sp. z .o.o.
ul. Ostrzykowitzna 14 A
05-170 Zakroczym

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16452
Pozwolenie nr 16453
Pozwolenie nr 16454
Pozwolenie nr 16455

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.02.2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.10.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.07.2020